

406492



P.- 51.994

3498/23.070 DB/JB

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de MANUFACTURE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES A.

CHRISTIAENS, SOCIÉTÉ ANONYME

entidad belga

establecida en rue de l'Etuve, 60, Bruselas, Bélgica

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 6-METIL-11-(3'-DI-METILAMINOPROPILIDEN)-6,11-DIHIDRO-DIBENZO(b,e)-TIEPINA"

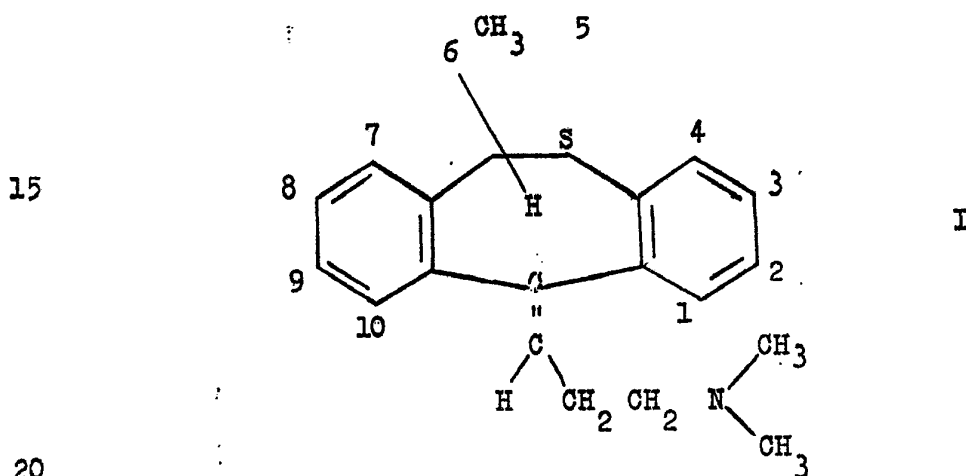
(Clase Internacional C07d)



Esta invención se refiere a nuevos compuestos químicos que tienen propiedades psicotrópicas.

Los nuevos compuestos de acuerdo con esta invención son 6-metil-11-(3'-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiopina y las sales por adición de ácido de la misma, por ejemplo el fumarato, maleato, oxalato y citrato de la misma.

10 La 6-metil-11(3'-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiopina de acuerdo con esta invención se puede representar por la fórmula siguiente:



25 Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el nuevo compuesto de fórmula I ó una sal de adi-



ción de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

Esta invención se refiere también a un método para la preparación de los nuevos compuestos de acuerdo con esta invención.

De acuerdo con esta invención, dichos compuestos se preparan a partir de la 3-metilftalida de fórmula II, la cual es un compuesto conocido (Gabriel, Michaël, Ber. 10, 2205; Giebe, Ber. 29, 2533; I.G. Hinton, F.G. Mann, A. Waterpool J.C.S. (1959), págs. 610-614), por medio de las etapas siguientes:

10

1) condensación de la 3-metilftalida (fórmula II) con hidruro de sodio en dimetilformamida, a fin de obtener el ácido 2-(α -fenilmercapto)etil-benzoico (fórmula III) por el método descrito por W.C. Lumma y otros, J.O.C., 35 Núm. 10 (1970), págs. 3442-4;

15

2) conversión del ácido 2-(α -fenilmercapto)etil-benzoico (fórmula III) en el cloruro del mismo (fórmula IV), por reacción de dicho ácido con cloruro de tionilo en benceno;

20

3) ciclización del cloruro de 2-(α -fenilmercapto)etil-benzóilo (fórmula IV) para dar 6-metil-6,11-dihidro-dibenzo(b,c)tiepin-11-ona (fórmula V), en disulfuro de carbono en presencia de $AlCl_3$;

25

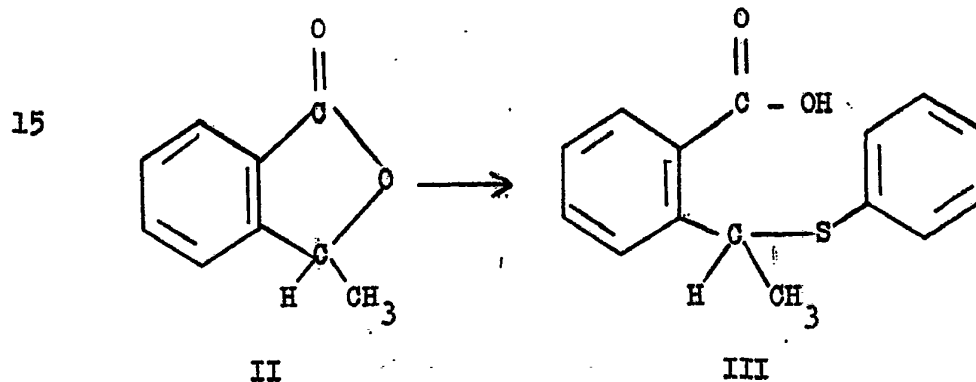
4) reacción de Grignard de la 6-metil-6,11-dihidro-dibenzo(b,c)tiepin-11-ona (fórmula V) con el deri-



vado de magnesio de la γ -cloropropildimetilamina en tetrahidrofurano, y deshidratación del alcohol terciario obtenido a reflujo por medio de ácido fórmico, a fin de obtener la 6-metil-11-(3'-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidro-dibenzo(b,c)teipina de fórmula I;

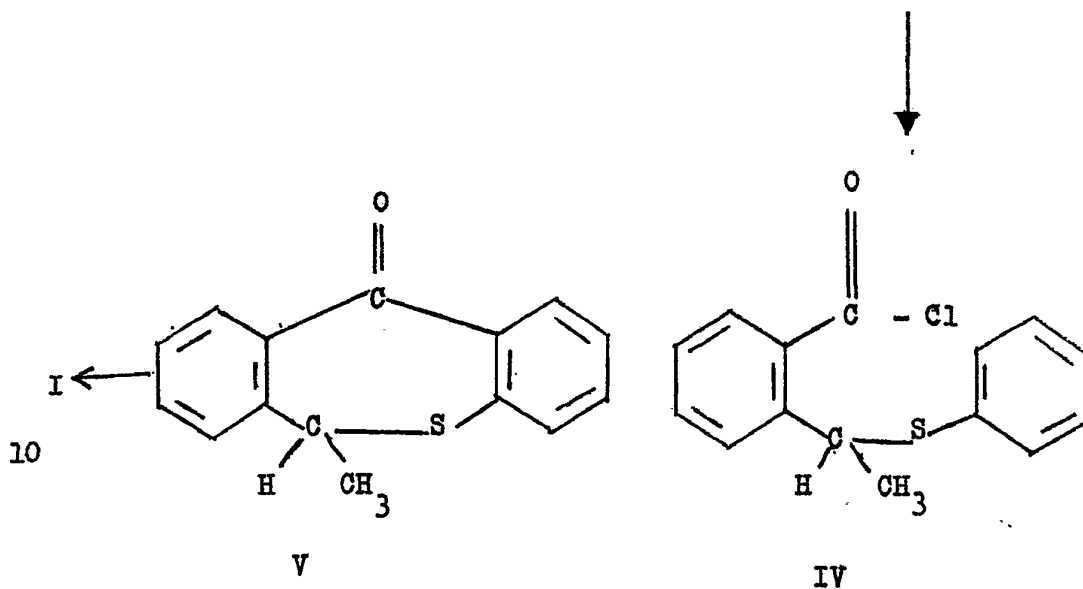
5) conversión del compuesto de fórmula I en una sal por adición de ácido por un método conocido.

Esta reacción se puede representar diagramáticamente como sigue:



25

26-10-72



15 La preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención se ilustra por medio de los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1

20 (1) Preparación del ácido 2-(α -fenilmercapto)etil-benzoico (fórmula III)

Se vierten 120 cm³ de dimetilformamida anhidra sobre 92 gramos (3,8 moles) de hidruro de sodio (NaH).

25 En atmósfera de nitrógeno, se añaden lenta-



mente 400 cm³ (428 gramos, 3,9 moles) de tiofenol en 1,1 litros de dimetilformamida, enfriándose la mezcla de reacción durante esta adición.

Se añade después, gota a gota, una solución de 230 gramos (1,56 moles) de 3-metil-ftalida (fórmula II) en 1,2 litros de dimetilformamida. Se agita la mezcla y se calienta a reflujo durante 24 horas. Después de la separación de la dimetilformamida a vacío, se extrae el residuo con 700 cm³ de agua aproximadamente, y con éter. Se acidifica la fase acuosa por medio de ácido clorhídrico, y se extrae con éter. Después de secar la fase etérea, se separa el disolvente y se elimina el exceso de fenilmercaptano por destilación a vacío. El residuo obtenido se recristaliza en acetona. Punto de fusión, 85-87°C.

Análisis: Calculado: C % 69,7; H % 5,46
 Encontrado: C % 69,85; H % 5,54

(2) Preparación de la 6-metil-6,11-dihidro-dibenzo-(b,c)tiepin-11-ona 3 (fórmula V)

Se calientan a reflujo 50 gramos (0,19 moles) del ácido de la fórmula III en 500 cm³ de benceno en presencia de 238 gramos de cloruro de tionilo hasta que deja de desprenderse gas.

Después de la separación del benceno, el residuo constituido por el cloruro (fórmula IV) del



a una solución hirviente de 50 gramos (0,208 moles) de la cetona de fórmula V en 230 cm³ de tetrahidrofurano. Se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 17 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar y eliminar el tetrahidrofurano a vacío, se descompone la mezcla de reacción por medio de 850 cm³ de una solución acuosa saturada con cloruro de amonio. El precipitado de color beige obtenido se seca a vacío y se deshidrata calentándolo a reflujo durante 6 horas por medio de ácido fórmico al 100%. Se elimina luego el ácido fórmico a vacío y se trata con agua el residuo obtenido. La solución acuosa obtenida se extrae con éter y se alcaliniza por medio de amoníaco, de tal manera que se obtiene un precipitado lechoso. Este precipitado se extrae con éter. Después del secado y eliminación del éter, se obtiene un residuo aceitoso del compuesto de fórmula I.

Análisis: Calculado: C% 77,6; H% 7,49; N% 4,52
Encontrado: C% 77,8; H% 7,46; N% 4,38

Rendimiento: 85%.

EJEMPLO 2

Preparación del fumarato del compuesto de fórmula I

Tratando el compuesto de fórmula I con ácido



fumárico por un método bien conocido, se prepara el fumarato de dicho compuesto. Dicho fumarato funde a 169-172°C después de recristalización en etanol.

Análisis: Calculado: C% 67,73; H% 6,39; N% 3,29
Encontrado: C% 69,05; H% 6,53; N% 3,6

EJEMPLO 3

Preparación del maleato del compuesto de fórmula I

10 El maleato, preparado por el método usual, funde a 110-114°C después de recristalización en agua.

Análisis: Calculado: C% 67,73; H% 6,39; N% 3,29
Encontrado: C% 67,54; H% 6,53; N% 3,37

15

EJEMPLO 4

Preparación del oxalato del compuesto de fórmula I

20 El oxalato, preparado por el método usual, funde a 166-170°C después de recristalización en etanol.

Análisis: Calculado: C% 66,14; H% 6,30; N% 3,50
Encontrado: C% 66,02; H% 6,34; N% 3,63



EJEMPLO 5

Preparación del citrato del compuesto de
fórmula I

El citrato, preparado por el método usual, funde a 103-109°C después de recristalización en agua.

Análisis: Calculado: C% 68,12; H% 6,71; N% 3,45

Encontrado: C% 68,76; H% 6,80; N% 3,25

10 Las propiedades psicotrópicas de los compuestos de acuerdo con esta invención los hacen particularmente útiles como agentes antidepresivos.

Las propiedades antidepresivas de los compuestos de esta invención se han evidenciado por varios ensayos farmacológicos concernientes:

15 bien sea a los efectos antagonistas de la sustancia con respecto a agentes depresivos tales como la reserpina, o a la acción reforzadora de la sustancia sobre los efectos de la anfetamina y las catecolaminas (potencialización de su acción y/o prolongación de
20 la duración de su actividad).

Se han efectuado ensayos de dicha clase sobre el fumarato de 6-metil-11(3'-dimetilaminopropiliden)-
-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiepina, que se designa, de
25 aquí en adelante, AC 1456.



19) Inhibición de la hipotermia inducida por la reserpina

La reserpina, cuando se administra por vía subcutánea a una rata normal en una dosis de 5 mg/kg, ocasiona un descenso de la temperatura del cuerpo comprendido entre 5 y 6°C dentro del transcurso de 4 a 6 horas después de la inyección. Dicha hipotermia se inhibe netamente cuando el animal ha sido tratado previamente con una sustancia antidepresiva.

10 La tabla siguiente da más abajo los resultados de un tal ensayo aplicado a la sustancia AC 1456 en comparación con la amitriptilina, la cual es un conocido compuesto antidepresivo utilizado como referencia.

15 Cada una de las sustancias antidepresivas se administra por vía oral en una dosis de 50 mg/kg.



TABLA I

Hipotermia (promedio para 10 ratas)

Descenso de la temperatura 20

<u>Tiempo</u>	<u>Reserpina</u> <u>exclusiva</u> <u>mente</u>	<u>Amitriptilina</u> <u>(Sustancia</u> <u>testigo)</u> 50 mg/kg por vía oral	<u>AC 1456</u> <u>50 mg/kg por</u> <u>vía oral</u>
1 H	- 3,3º	- 1,9º	- 2,75º
2 H	- 3,8º	- 3,6º	- 2,9º
3 H	- 4,5º	- 4,5º	- 3,1º
4 H	- 5,2º	- 4,9º	- 3,6º
5 H	- 5,5º	- 5,1º	- 3,9º
6 H	- 5,6º	- 5,1º	- 4,2º

2º) Potencialización de la hipertermia inducida por la anfetamina

La anfetamina, cuando se administra por vía intraperitoneal en una dosis de 10 mg/kg a una rata, causa hipertermia, la cual es potencializada por la administración previa de una sustancia antidepresiva.

El promedio de aumento de la temperatura ob-



servado para grupos de 10 ratas, comparado con animales testigo no tratados con anfetamina, da los siguientes resultados:

TABLA II

Hipertermia (Promedio para 10 ratas)

Elevación de la temperatura, °C

<u>Tiempo</u>	<u>Anfetamina</u> <u>exclusivamente</u>	<u>AC 1456</u> <u>15 mg/kg por</u> <u>vía oral</u>	<u>AC 1456</u> <u>25 mg/kg por</u> <u>vía oral</u>
1 H	+ 1,0°	+ 1,6°	+ 1,6°
2 H	+ 1,1°	+ 1,7°	+ 2,6°
3 H	+ 1,3°	+ 2,0°	+ 2,5°
4 H	+ 1,7°	+ 2,1°	+ 2,7°
5 H	+ 1,3°	+ 1,7°	+ 2,7°
6 H	+ 1,4°	+ 1,4°	+ 2,7°

En la tabla anterior, las columna 3 y 4 muestran que la administración previa por vía oral de AC 1456 en una dosis de, respectivamente, 15 y 25 mg/kg hace aumentar la hipertermia inducida por la anfetamina.



072

mina (la columna 2 indica los resultados cuando se administra exclusivamente la anfetamina por vía intraperitoneal).

3^a) Potencialización de los efectos de la adrenalina y la noradrenalina

La adrenalina y la noradrenalina, cuando se administran por vía intravenosa a dosis de 4 y 2 mg/kg a un gato (peso, aproximadamente 1,200 kg) producen un aumento característico y temporal de la presión arterial.

10

La adrenalina (pero no la noradrenalina) causa, además, una contracción de la membrana nictitante, después de la estimulación eléctrica del nervio cervical superior.

15

Cuando se administra en una dosis de 1,5 y 3 mg/kg por vía intravenosa, o de 15 a 20 mg/kg por vía oral, la sustancia AC 1456 provoca un aumento muy acusado de la respuesta hipertensiva tanto a la adrenalina como a la noradrenalina.

20

Lo mismo ocurre con la respuesta de la membrana nictitante a la adrenalina. De acuerdo con ello, después de la administración de AC 1456, dicha respuesta resulta positiva.

25

Incluso con la noradrenalina, la respuesta de la membrana nictitante resulta sorprendentemente



positiva después de la administración de AC 1456.

Dicha potencialización de los efectos sigue siendo todavía muy importante 5 horas después de la administración de la sustancia AC 1456.

Los ejemplos 6 a 9 siguientes describen unas cuantas composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, 6-metil-11-(3'-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)tiopina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el fumarato.

10

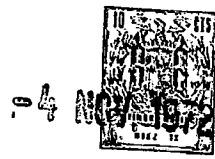
EJEMPLO 6

TABLETAS

15	Ingrediente activo	25 mg
	Lactosa	185 mg
	Almidón de patata	104 mg
	Talco	35 mg
	Estearato de magnesio	1 mg

20

25



EJEMPLO 7

CAPSULAS

Ingrediente activo	10 mg
Lactosa	200 mg
Almidón de arroz	30 mg
Almidón de maíz	30 mg
Sílice coloidal	1 mg

10

EJEMPLO 8

SUPOSITARIOS

Ingrediente activo	0,05 g
Witepsol H 12 (⌘)	2,100 g

15

(⌘) Una mezcla de triglicéridos y glicéridos parciales de ácidos grasos saturados procedentes de plantas, fabricada por DYNAMIT NOBEL AG, Köln-Mülheim, Alemania Occidental.

20

-4 NOV 1972



EJEMPLO 9

SUSPENSION ACUOSA

	Ingrediente activo	0,2 g
	Para-oxibenzoato de metilo	0,14 g
	Para-oxibenzoato de propilo	0,06 g
	Sacarinato de sodio	0,05 g
	Carboximetilcelulosa sódica	0,55 g
	Sílice coloidal	1,65 g
10	Glicerina	11 g
	Sacarosa	35 g
	Esencia de frutos	0,03 g
	Agua	hasta 100 ml

15 La dosis diaria de ingrediente activo a utilizar para seres humanos puede, en la mayoría de los casos, estar comprendida entre 10 mg y 50 mg, en ocasiones 70 mg, de acuerdo con las características del paciente.

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 9 de Septiembre de 1971, bajo el número 42.189/71 (provisional), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5
1. - Un procedimiento para la preparación de 6-metil-11-(3'-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-
-dibenzo(b,e)tiepina y sales de adición de ácido de la misma, en el que se hace reaccionar 6-metil-6,11-
10 -dihidro-dibenzo(b,e)tiepin-11-ona, de acuerdo con el método de Grignard, con el derivado de magnesio de la γ -cloropropildimetilamina a fin de obtener un alcohol terciario que se deshidrata para dar 6-metil-11-
- (3'-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)-
15 tiepina, convirtiéndose posiblemente este compuesto en una sal por adición de ácido de una manera conocida per se.

2. - Un procedimiento de acuerdo con la rei-



vindicación 1, en el que la deshidratación del alcohol terciario se efectúa por medio de ácido fórmico a reflujo.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se obtiene la 6-metil-6,11-dihidro-dibenzo(b,c)tiepin-11-ona por ciclización del cloruro de 2-(α -fenilmercapto)etil-benzoílo en disulfuro de carbono en presencia de $AlCl_3$.

10 4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el cloruro de 2-(α -fenilmercapto)etil-benzoílo se obtiene por reacción del ácido 2-(α -fenilmercapto)etil-benzoico con cloruro de tionilo en benceno.

15 5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el ácido 2-(α -fenilmercapto)etil-benzoico se obtiene por condensación de la 3-metilftalida con hidruro de sodio en dimetilformamida.

26 6.- Un procedimiento para preparar 6-metil-11-(3'-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-dibenzo(b,e)-tiepina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.



Esta Memoria consta de veinte hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, -4 NOV. 1972
P.A.

Alberto de Llanos
Por Petición